医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2008に準拠して作成

遺伝子組換え分泌型ヒト成長ホルモン製剤

サイゼン®注用 1.33 mg

Saizen® 1.33 mg for IM/SC injection

サイゼン®皮下注用 8 mg

Saizen® 8 mg for SC Injection

【注射用ソマトロピン(遺伝子組換え)】

サイゼン®皮下注射液 12mg

Saizen® Liquid12 mg

【ソマトロピン(遺伝子組換え)注射液】

剤形	注射剤（サイゼン注用 1.33mg、サイゼン皮下注用 8mg：凍結乾燥製剤、サイゼン皮下注射液 12mg：注射液）	
製剤の規制区分	生物由来製品 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）	
規格・含量	サイゼン注用 1.33mg： 1バイアル中ソマトロピン（遺伝子組換え）1.33mg含有 サイゼン皮下注用 8mg： 1バイアル中ソマトロピン（遺伝子組換え）8.8mg含有 サイゼン皮下注射液 12mg： 1カートリッジ（1.5mL）中ソマトロピン（遺伝子組換え）12mg含有	
一般名	和　名：ソマトロピン（遺伝子組換え） 洋　名：somatropin（genetical recombination）	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	サイゼン注用 1.33mg サイゼン皮下注用 8mg	（販売名変更による） 製造販売承認年月日：2013年 1月 9日 薬価基準収載年月日：2013年 6月21日 発売年月日：2013年 7月
	サイゼン皮下注射液 12mg	製造販売承認年月日：2012年 8月 1日 薬価基準収載年月日：2013年 6月21日 発売年月日：2013年 9月
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：メルクセローノ株式会社 販売元：富士フイルムファーマ株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	富士フイルムファーマ株式会社 お客様相談室：TEL：0120-121210　FAX：03-6418-3880 医療関係者向けホームページ http://ffp.fujifilm.co.jp/med/confirmproducts.html	

本IFは2014年11月作成の添付文書（サイゼン注用 1.33mg、サイゼン皮下注用 8mg）及び2014年11月作成の添付文書（サイゼン皮下注射液 12mg）の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
http://www.info.pmda.go.jp/ にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

２．IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

［IFの様式］

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

［IFの作成］

①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

［IFの発行］

①「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

３．IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

（2008年9月）

目　次

Ⅰ. 概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 2

Ⅱ. 名称に関する項目 3
1. 販売名 3
（1）和名 3
（2）洋名 3
（3）名称の由来 3
2. 一般名 3
（1）和名（命名法） 3
（2）洋名（命名法） 3
（3）ステム 3
3. 構造式又は示性式 4
4. 分子式及び分子量 4
5. 化学名（命名法） 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 4
7. CAS登録番号 4

Ⅲ. 有効成分に関する項目 5
1. 物理化学的性質 5
（1）外観・性状 5
（2）溶解性 5
（3）吸湿性 5
（4）融点（分解点）、沸点、凝固点 5
（5）酸塩基解離定数 5
（6）分配係数 5
（7）その他の主な示性値 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 5
3. 有効成分の確認試験法 6
4. 有効成分の定量法 6

Ⅳ. 製剤に関する項目 7
1. 剤形 7
（1）剤形の区別、規格及び性状 7
（2）溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等 7
（3）注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 7
2. 製剤の組成 7
（1）有効成分（活性成分）の含量 7
（2）添加物 8
（3）電解質の濃度 8
（4）添付溶解液の組成及び容量 8
（5）その他 8
3. 注射剤の調製法 9
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 9
5. 製剤の各種条件下における安定性 10
6. 溶解後の安定性 10
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 11
8. 生物学的試験法 11
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 11
10. 製剤中の有効成分の定量法 11
11. 力価 11
12. 混入する可能性のある夾雑物 11
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 11
14. その他 11

Ⅴ. 治療に関する項目 12
1. 効能又は効果 12
2. 用法及び用量 12
3. 臨床成績 13
（1）臨床データパッケージ 13
（2）臨床効果 13
（3）臨床薬理試験：忍容性試験 14
（4）探索的試験：用量反応探索試験 14
（5）検証的試験 14
（6）治療的使用 15

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 16
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 16
2. 薬理作用 16
（1）作用部位・作用機序 16
（2）薬効を裏付ける試験成績 16
（3）作用発現時間・持続時間 16

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 17
1. 血中濃度の推移・測定法 17
(1) 治療上有効な血中濃度 17
(2) 最高血中濃度到達時間 17
(3) 臨床試験で確認された血中濃度 17
(4) 中毒域 19
(5) 食事・併用薬の影響 19
(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因 19
2. 薬物速度論的パラメータ 19
(1) コンパートメントモデル 19
(2) 吸収速度定数 20
(3) バイオアベイラビリティ 20
(4) 消失速度定数 20
(5) クリアランス 20
(6) 分布容積 20
(7) 血漿蛋白結合率 20
3. 吸収 20
4. 分布 20
(1) 血液－脳関門通過性 20
(2) 血液－胎盤関門通過性 20
(3) 乳汁への移行性 20
(4) 髄液への移行性 20
(5) その他の組織への移行性 21
5. 代謝 21
(1) 代謝部位及び代謝経路 21
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種 21
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 .. 21
(4) 代謝物の活性の有無及び比率 21
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ .. 21
6. 排泄 21
(1) 排泄部位及び経路 21
(2) 排泄率 21
(3) 排泄速度 21
7. 透析等による除去率 21

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 . 22
1. 警告内容とその理由 22
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） . 22
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 22
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 22
5. 慎重投与内容とその理由 22
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 23
7. 相互作用 23
(1) 併用禁忌とその理由 23
(2) 併用注意とその理由 23
8. 副作用 23
(1) 副作用の概要 23
(2) 重大な副作用と初期症状 23
(3) その他の副作用 24
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 24
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度 24
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法 24
9. 高齢者への投与 25
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与..... 25
11. 小児等への投与 25
12. 臨床検査結果に及ぼす影響..... 25
13. 過量投与 25
14. 適用上の注意 26
15. その他の注意 27
16. その他 28

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 29
1. 薬理試験 29
(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照） 29
(2) 副次的薬理試験 29
(3) 安全性薬理試験 29
(4) その他の薬理試験 29
2. 毒性試験 29
(1) 単回投与毒性試験 29
(2) 反復投与毒性試験 30
(3) 生殖発生毒性試験 30
(4) その他の特殊毒性 31

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 32
1. 規制区分 32
2. 有効期間又は使用期限 32
3. 貯法・保存条件 32
4. 薬剤取扱い上の注意点 32
（1）薬局での取り扱いについて 32
（2）薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等） 32
5. 承認条件等 32
6. 包装 32
7. 容器の材質 33
8. 同一成分・同効薬 33
9. 国際誕生年月日 33
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 33
11. 薬価基準収載年月日 34
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 34
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 34
14. 再審査期間 34
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 34
16. 各種コード 34
17. 保険給付上の注意 35

ⅩⅠ. 文献 36
1. 引用文献 36
2. その他の参考文献 36

ⅩⅡ. 参考資料 37
1. 主な外国での発売状況 37
2. 海外における臨床支援情報 38

ⅩⅢ. 備考 39
その他の関連資料 39

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

1979 年にはじめて大腸菌を宿主細胞とした遺伝子組換えヒト成長ホルモン（r-hGH）が Goeddel らによって製造された。以来、r-hGH はいくつかの方法で製造されてきたが、微量の大腸菌由来タンパク（ECP）等の混入が懸念され、また、患者に抗異種タンパク抗体あるいは抗ヒト成長ホルモン抗体が形成される惧れが否定できず、内外の臨床評価でもこれらの抗体の出現が比較的多い頻度で示されていた。

メルクセローノ社は哺乳動物細胞（マウス由来細胞株 C127）を宿主とした遺伝子組換え成長ホルモンの開発に成功した。この方法では r-hGH が無血清の培地中に分泌されるので、これを精製するだけでよく、大腸菌由来タンパク（ECP）や異種動物由来タンパクの混入は認められない。

日本においてメルクセローノ株式会社は遺伝子組換え分泌型ヒト成長ホルモン製剤であるサイゼン注 4U を「骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症※」を適用として、1992 年に輸入承認を得た。

その後 WHO（世界保健機関）の勧告により、ヒト成長ホルモン製剤の規格が世界的に mg に統一されることになり、2000 年にサイゼン注 4U をサイゼン注 1.33mg と改め、輸入承認を取得した。2001 年には専用注入器に対応した多回投与用製剤であるサイゼン 8mg 皮下注の輸入承認を取得し、2012 年 8 月に用時の溶解操作が不要なサイゼン皮下注射液 12mg の製造販売承認を取得した。

サイゼン皮下注射液 12mg の承認に伴い、厚生労働省医薬発 935 号「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づき、サイゼン注 1.33mg、サイゼン 8mg 皮下注はそれぞれ、サイゼン注用 1.33mg、サイゼン皮下注用 8mg として 2013 年 1 月に代替新規承認され 2013 年 6 月に薬価収載された。

サイゼン注用 1.33mg は 1992 年から 1998 年までに使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、2002 年 9 月 25 日に薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。　　※承認時は下垂体性小人症

平成27年1月より富士フイルムファーマ株式会社でも販売されている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. サイゼン注用 1.33mg は、2～8℃で遮光保存する製剤である。
   サイゼン皮下注用 8mg は、室温で遮光保存する製剤である。
   サイゼン皮下注射液 12mg は、2～8℃で遮光保存する製剤である。
2. 哺乳動物細胞を宿主に用いた遺伝子組換え分泌型ヒト成長ホルモン製剤である。
3. 本剤は、宿主細胞内で生合成され無血清培地中に分泌された遺伝子組換え型ヒト成長ホルモンを分離・精製して製造しており、異種動物細胞由来タンパクの混入は認められていない。[1)] また、宿主細胞に大腸菌を用いていないため、菌体破壊等の処理を必要とせず、大腸菌由来タンパクの混入は認められない。
4. 製剤規格は 3 規格あり、1.33mg と 8mg は用時溶解型の凍結乾燥製剤、12mg は溶解操作の不要な液剤である。
5. 成長ホルモン分泌不全性低身長症に対し、下垂体抽出ヒト成長ホルモン製剤と同等の成長促進効果が認められている（国内外データ）。
6. 承認時までの国内臨床試験（68 例）において本剤に起因すると思われる副作用は認められなかった。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

サイゼン注用 1.33mg

サイゼン皮下注用 8mg

サイゼン皮下注射液 12mg

(2) 洋名

Saizen 1.33mg for IM/SC injection

Saizen 8mg for SC Injection

Saizen Liquid 12mg

(3) 名称の由来

諸外国の販売名に準じた。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ソマトロピン（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

somatropin (genetical recombination) (JAN)

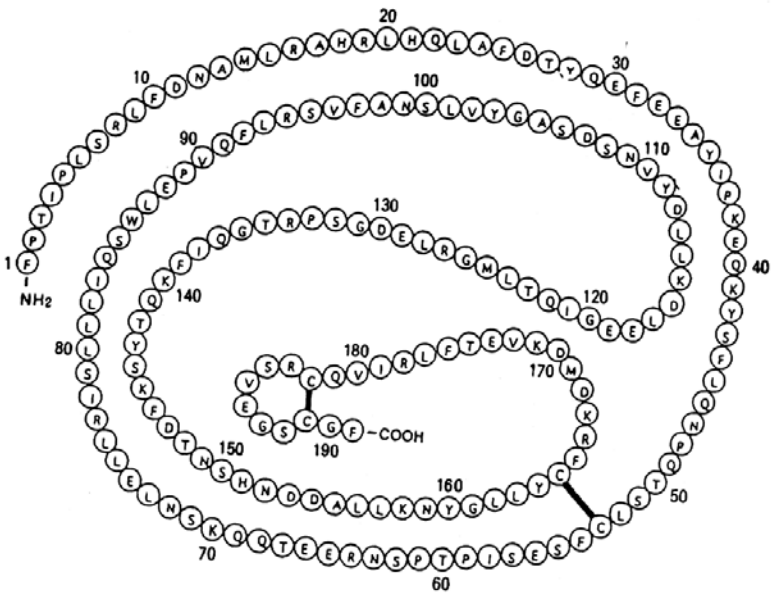
Somatropin (INN)

(3) ステム

成長ホルモン　som-

3. 構造式又は示性式

191 個のアミノ酸からなるペプチド



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{990}H_{1528}N_{262}O_{300}S_7$

分子量：約 22,125

5. 化学名（命名法）

ヒト成長ホルモン（遺伝子組換え）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：SJ-0011

略号　　：r-hGH

7. CAS 登録番号

12629-01-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

わずかに乳白色を帯びた液体

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

長期保存試験の結果から原薬は-15℃以下で 2 年間安定であった。

3. 有効成分の確認試験法

1. キャピラリー電気泳動法
2. 逆相液体クロマトグラフ法
3. ペプチドマップ

4. 有効成分の定量法

サイズ排除液体クロマトグラフ法

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

製剤	サイゼン注用 1.33mg	サイゼン皮下注用 8mg	サイゼン皮下注射液 12mg
区分	用時溶解凍結乾燥製剤		注射液
規格	1 バイアル中にソマトロピン（遺伝子組換え）を 1.33mg 含む。	1 バイアル中にソマトロピン（遺伝子組換え）を 8.8mg 含む。	1 カートリッジ（1.5mL）中にソマトロピン（遺伝子組換え）を 12mg 含む。
性状	白色の塊又は塊及び粉末	白色の粉末又は塊	無色～淡黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

製剤	サイゼン注用 1.33mg	サイゼン皮下注用 8mg	サイゼン皮下注射液 12mg
溶解液	日局生理食塩液 1mL	カートリッジ入り 0.3w/v% *m*-クレゾール含有注射用水 1.51mL	－
pH	7.4～8.5（溶解時）	6.5～8.5（溶解時）	5.6～6.6
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	1.2～1.7	0.5～0.7	0.9～1.6

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

製剤	サイゼン注用 1.33mg	サイゼン皮下注用 8mg	サイゼン皮下注射液 12mg
有効成分	ソマトロピン（遺伝子組換え）1.33mg	ソマトロピン（遺伝子組換え）8.8mg	ソマトロピン（遺伝子組換え）12mg（1.5mL 中）

(2) 添加物

製剤	サイゼン注用 1.33mg	サイゼン皮下注用 8mg	サイゼン皮下注射液 12mg
添加物	D-マンニトール　20mg リン酸水素二ナトリウム二水和物　2.0～2.4mg リン酸二水素ナトリウム一水和物 0.30～0.40mg 塩化ナトリウム　1mg	精製白糖　60.2mg リン酸　2.05mg 水酸化ナトリウム 適量	ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール　3.0mg 精製白糖　112.5mg フェノール　5.6mg 無水クエン酸　2.90mg 水酸化ナトリウム 適量

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

サイゼン注用 1.33mg

日局生理食塩液　1mL

サイゼン皮下注用 8mg

専用溶解用液（カートリッジ入り 0.3w/v% *m*-クレゾール含有注射用水）　1.51mL

(5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

サイゼン注用 1.33mg

1. 用時、添付の溶解液 1mL を加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること（激しく振とうしないこと）。
2. 溶解後はできるだけ速やかに使用すること（溶解後凍結した場合は使用しないこと）。
3. 添付の溶解液アンプルは、イージーカットアンプルであるが、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

サイゼン皮下注用 8mg

本剤を使用する際は、必ず専用の溶剤移注針を用いて溶解し、専用の成長ホルモン注入器を用いて注射すること。また、必ずこれらの取扱説明書を読むこと。

1. 添付の溶解液を専用の溶剤移注針を用い、バイアル内に注入して、静かに円を描くようにバイアルを回転させ溶解し（激しく振とうしないこと）、再び溶解液のカートリッジに移すこと。
2. 溶解後の液は、専用の成長ホルモン注入器に装着したまま速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避け 2～8℃で遮光保存すること。
3. 溶解後の液は、21 日以内に使用すること（溶解後凍結した場合又は溶解後の液に濁りがある場合は使用しないこと）。

サイゼン皮下注射液 12mg

本剤を使用する際は、必ず専用の成長ホルモン注入器を用いて注射すること。
また、必ずその注入器の取扱説明書を読むこと。
使用後は、専用の成長ホルモン注入器に装着したまま速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避け 2～8℃で遮光保存し、28 日以内に使用すること（凍結した場合又は液に濁りがある場合は使用しないこと）

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

サイゼン注用 1.33mg

試験	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	5±3℃	24 ヵ月	測定値は規格範囲内であり、24 ヵ月間安定であった。
加速試験	25±2℃	6 ヵ月	測定値は規格範囲内であり、6ヵ月間安定であった。

サイゼン皮下注用 8mg

試験	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	25±2℃	36 ヵ月	測定値は規格範囲内であり、36 ヵ月間安定であった。
加速試験	40±2℃	6 ヵ月	測定値は規格範囲内であり、6ヵ月間安定であった。

サイゼン皮下注射液 12mg

試験	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	5±3℃	18 ヵ月	測定値は規格範囲内であり、18 ヵ月間安定であった。
加速試験	25±2℃	6 ヵ月	測定値は規格範囲内であり、6ヵ月間安定であった。
実使用安定性試験	2～8℃	28 日間	針なしの専用注入器に装着し、2～8℃で保存したところ、28日間安定であった。

6. 溶解後の安定性

サイゼン注用 1.33mg

保存条件	保存期間	結果
4℃	14 日間	いずれの試験項目でも変化は認められず、規格に適合した。

製剤を生理食塩液に溶解した状態

サイゼン皮下注用 8mg

保存条件	保存期間	結果
2～8℃	28 日間	いずれの試験項目でも変化は認めらなかった。これらの結果より溶解後の安定性が十分担保できる期間を21 日間とした。

製剤を添付の専用溶解用液に溶解した状態

7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

1. 逆相高速液体クロマトグラフ法
2. サイズ排除高速液体クロマトグラフ法

10. 製剤中の有効成分の定量法

サイズ排除高速液体クロマトグラフ法

11. 力価

サイゼン注用 1.33mg、サイゼン皮下注用 8mg

承認含量規格は表示量の 89.0～105.0%である。

サイゼン皮下注射液 12mg

承認含量規格は表示量の 90.0～105.0%である。

12. 混入する可能性のある夾雑物

ソマトロピン脱アミド体、二量体及び高分子類縁物質

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当資料なし

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

①効能又は効果

骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症

②効能又は効果に関連する使用上の注意

本剤の成長ホルモン分泌不全性低身長症の適用は、厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班、成長ホルモン分泌不全性低身長症診断の手引きの診断の基準確実例とすること。

2. 用法及び用量

①用法及び用量

製剤	用法及び用量
サイゼン注用 1.33mg	通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.175mg を 2～4 回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは 6～7 回に分けて皮下に注射する。
サイゼン皮下注用 8mg	通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.175mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。
サイゼン皮下注射液 12mg	通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.175mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。

②用法及び用量に関連する使用上の注意

サイゼン皮下注用 8mg は、専用の溶剤移注針を用いて溶解し、専用の成長ホルモン注入器を用いて注射する（「適用上の注意」の項参照）。

サイゼン皮下注射液 12mg は、専用の成長ホルモン注入器を用いて注射する（「適用上の注意」の項参照）。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

－サイゼン注用 1.33mg での成績－

成長ホルモン分泌不全性低身長症※を対象とした国内臨床試験[2)]

1) 試験方法

対　　象：成長ホルモン分泌不全性低身長症　　：39 例

（ヒト成長ホルモン製剤　治療歴　無（新規例）　　：25 例

下垂体抽出ヒト成長ホルモン製剤等　治療歴　有（切替例）　：14 例）

投与方法：サイゼン 0.5 国際単位（0.175mg に相当）/kg/週を週 2～7 回に分けて投与

投与期間：12 ヵ月間

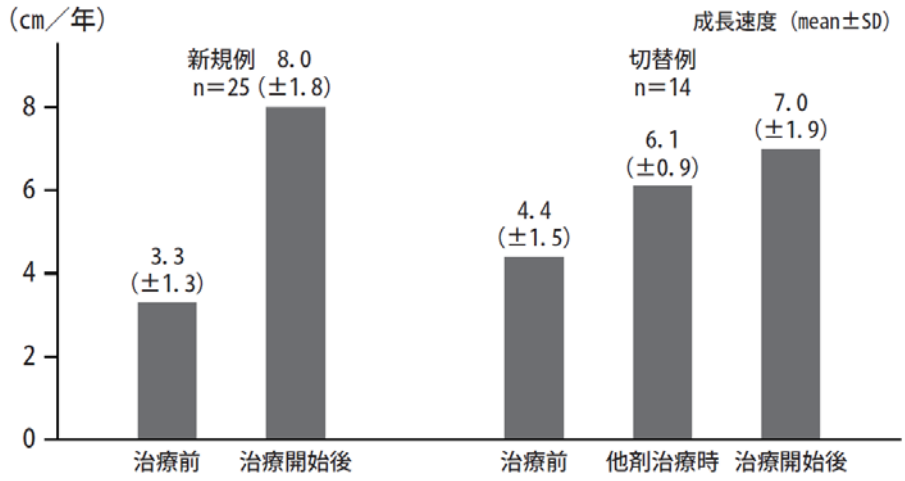
※臨床試験時は下垂体性小人症

2) 結果

①成長促進効果

サイゼン注用 1.33mg の投与を行った新規例における 12 ヵ月間の身長の伸びは、治療前の 3.3±1.3cm/年から治療開始後 8.0±1.8cm/年に増加した。また切替例においては、下垂体抽出ヒト成長ホルモン投与時 6.1±0.9cm/年であったのに対し、サイゼン注用 1.33mg 投与期では 7.0±1.9cm/年の身長の伸びが得られた。

治療歴	症例数	身長の伸び　平均±SD（cm/年）		
		治療前	下垂体抽出ヒト成長ホルモン治療時	治療開始後
新規例	25 例	3.3±1.3	－	8.0±1.8
切替例	14 例	4.4±1.5	6.1±0.9	7.0±1.9



②抗ヒト成長ホルモン抗体

ヒト成長ホルモン製剤による治療歴がない 25 例及び下垂体抽出ヒト成長ホルモン製剤による治療歴がある 14 例､合計 39 例中 2 例に抗ヒト成長ホルモン抗体の生成が認められた。また、すでに抗ヒト成長ホルモン抗体が認められる抗体陽性例 11 例について本剤を 6 ヵ月投与した結果、8 例に抗体価の減少が認められ、2 例に抗体の消失が認められた。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

①使用成績調査

平成4年5月～平成10年9月までにサイゼン注用1.33mgの使用成績調査を行い、47施設から326例が収集された。

・安全性

安全性については326例を評価対象とした。副作用発現症例は計7例8件、副作用発現症例率は 2.1%であった。その内訳は、腹痛、白血球数上昇、抗 hGH 抗体価上昇、甲状腺機能低下、Al-P 上昇がそれぞれ1例1件（0.3%）、血清P値上昇3例3件（0.9%）であった。腹痛、Al-P 上昇、血清P値上昇が中等度であったほかはいずれも軽度であり、特に問題となる事象はみられなかった。（P23「(3) その他の副作用」参照）

・有効性

有効性については308例を解析対象とした。開始時より3年後までの1年ごとの身長の伸びは、それぞれ 6.27cm/年、6.14cm/年、5.63cm/年と明らかな成長が確認された。また、有効性に対する評価では、1年後、2年後は90%以上、3年後でも87.6%の患者で有効と判定された。

②特定使用成績調査

該当資料なし

③製造販売後臨床試験

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

各種ヒト成長ホルモン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

成長ホルモンは脳下垂体前葉で生合成・貯蔵され、主に視床下部から放出される成長ホルモン分泌促進因子（GRF）の刺激により分泌される。分泌された成長ホルモンは肝臓におけるソマトメジン（SM-C/IGF-1）の産生を促し、このソマトメジンが軟骨細胞の増殖を促進する。長骨の骨端軟骨の増殖の促進により身長の発育が促進される。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 身体成長促進作用

(1) 下垂体摘出ラットにおいて体重変化及び軟骨組織へのイオウの取り込みを指標として本剤の成長促進に対する影響を比較検討した結果、対照群に比べ有意な体重増加及び軟骨組織へのイオウの取り込み量が増加した。また、その効果は下垂体抽出ヒト成長ホルモン及び大腸菌由来遺伝子組換えヒト成長ホルモン製剤と同程度であった。[3)]

(2) 下垂体摘出ラットを用いた実験で、脛骨の長さは対照群に比べ有意に伸長し、また、脛骨重量及び脛骨骨頭部軟骨幅は用量依存的に増加した。[4)]

2. 血中ソマトメジン-C 増加作用

健常成人男子において皮下投与及び筋肉内投与共に有意な血中のソマトメジン-C 濃度の上昇を示し、下垂体抽出ヒト成長ホルモンと同程度であった。[5)]

3. 成長ホルモンレセプターとの親和性

ウサギの肝臓を用いた *in vitro* の実験において、肝細胞膜成長ホルモンレセプターに対する ^{125}I-hGH の結合を有意に抑制し、下垂体抽出ヒト成長ホルモン及び大腸菌由来遺伝子組換えヒト成長ホルモンと同等であった。[6)]

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

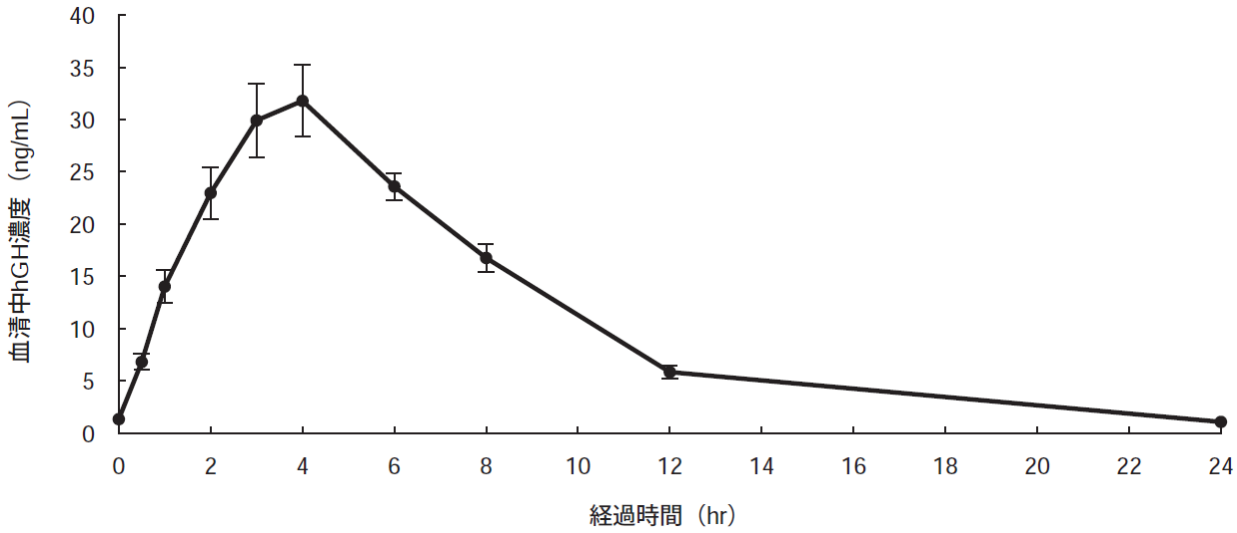
「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

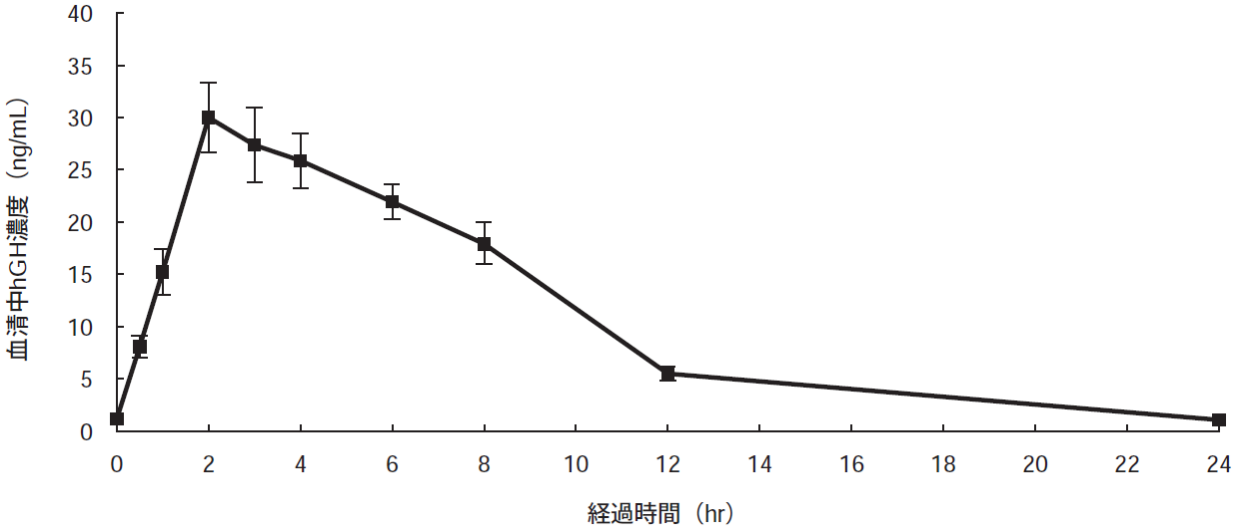
1. 健常成人男子 12 名において 8 国際単位（2.8mg に相当）を 1 回投与した時の薬物動態は以下のとおりであった。なお、両投与経路間のバイオアベイラビリティーには差が認められなかった。[7) 8)]

投与経路	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC (ng･hr/mL)
筋肉内注射	4.1±1.0	35.1±12.3	4.2±0.5	266±63
皮下注射	2.8±0.9	33.5±13.0	4.0±0.5	261±65

(平均±SD)



筋肉内投与後の血清中 hGH 濃度の経時的推移（n＝12, Mean±S.E.）

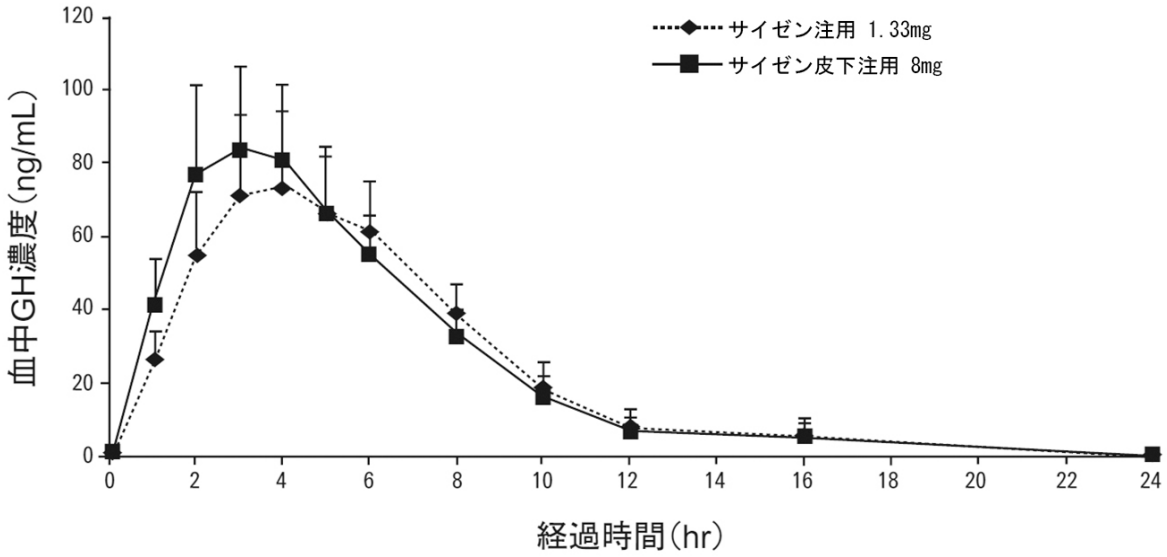


皮下投与後の血清中 hGH 濃度の経時的推移（n＝12，Mean±S.E.）

2．健常成人男子 20 名において、サイゼン皮下注用 8mg とサイゼン注用 1.33mg それぞれ 2.64mg（8 国際単位）を 1 回皮下注射した時の薬物動態パラメータは以下のとおりであり、両製剤間で生物学的同等性が認められた。[9)]

パラメータ	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC (ng･hr/mL)
サイゼン皮下注用 8mg	3±1	87±22	2.9±0.9	590±88
サイゼン注用 1.33mg	4±1	76±21	2.7±0.9	564±81

（平均±SD）

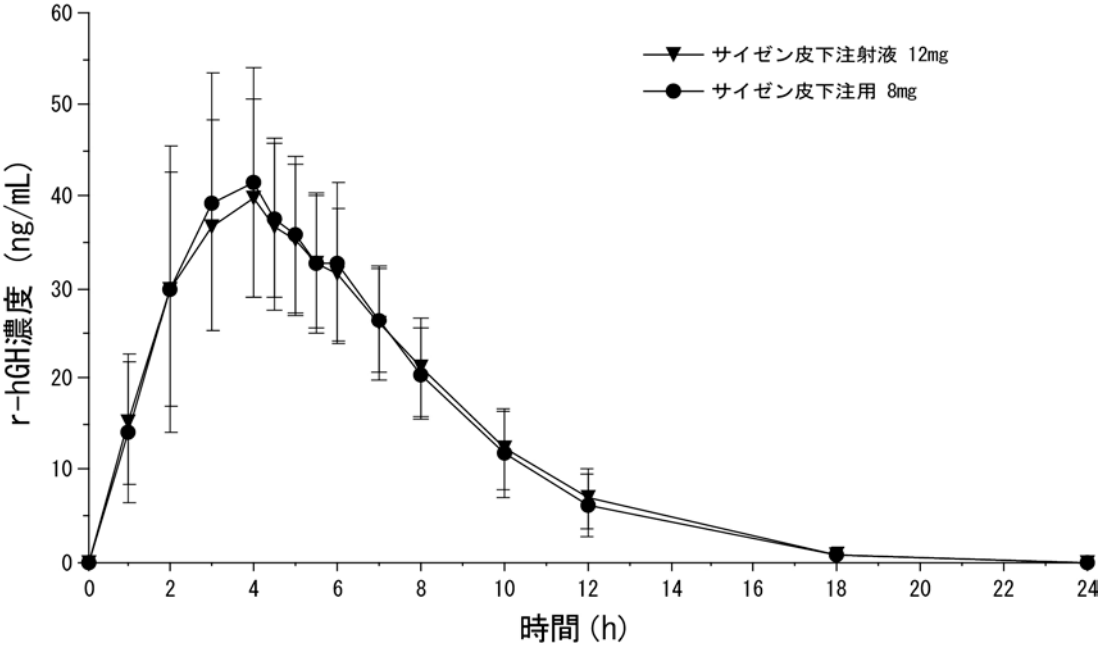


投与製剤別血中 GH 濃度推移（n＝20，平均±SD）

3. 健常成人 28 名において、サイゼン皮下注射液 12mg、サイゼン皮下注用 8mg それぞれ 4mg を 1 回皮下注射した時の薬物動態パラメータは以下のとおりであり、製剤間で生物学的同等性が認められた。[10)]

パラメータ	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC (ng･hr/mL)
サイゼン皮下注射液 12mg	4.1±0.8	41.5±11.6	2.30±0.66	287±62
サイゼン皮下注用 8mg	4.1±1.0	43.4±12.5	2.14±0.64	288±62

（平均±SD）



投与製剤別血清中 r-hGH 濃度推移（n＝28, 平均±SD）

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

P16「1. 血中濃度の推移・測定法」を参照すること。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 糖尿病の患者［成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。］
2. 悪性腫瘍のある患者［成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため。］
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ．治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ．治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

1）**脳腫瘍（頭蓋咽頭腫、松果体腫等）による成長ホルモン分泌不全性低身長症の患者**
［成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため、基礎疾患の進行や再発の観察を十分に行い慎重に投与すること。］

2）**心疾患、腎疾患のある患者**［ときに一過性の浮腫があらわれることがあるので、特に心疾患、腎疾患のある患者に投与する場合には、観察を十分に行い慎重に投与すること。］

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖質コルチコイド	成長ホルモンの成長促進作用が抑制されることがある。	糖質コルチコイドが成長抑制効果を有するため
インスリン	インスリンの血糖降下作用が減弱することがある。	成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため

8. 副作用

(1) 副作用の概要

該当しない

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用（頻度不明）

(1) **けいれん**：けいれんがあらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2) **甲状腺機能亢進症**：甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(3) **ネフローゼ症候群**：ネフローゼ症候群（浮腫、尿蛋白、低蛋白血症）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(4) **糖尿病**：耐糖能低下があらわれ、糖尿病を発症することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	頻度不明
過敏症[注1)]	全身瘙痒、発疹（蕁麻疹、紅斑等）
内分泌	甲状腺機能低下症[注2)]、耐糖能低下[注3)]
肝臓	GOT、GPT の上昇
消化器	嘔気、腹痛
筋・骨格系	関節痛・下肢痛等の成長痛、有痛性外脛骨、exostosis、大腿骨骨頭辷り症、大腿骨骨頭壊死、踵骨骨端炎、側弯症等の脊柱変形の進行、周期性四肢麻痺
投与部位	発赤、熱感、疼痛、硬結、皮下脂肪の消失
その他	頭蓋内圧亢進に伴う乳頭浮腫・視覚異常・頭痛・悪心・嘔吐[注4)]、浮腫、頭痛、白血球数上昇、遊離脂肪酸上昇、血清 P 上昇、尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿、CPK 上昇、ミオグロビン上昇

注 1）発現した場合には投与を中止すること。
注 2）甲状腺機能低下症があらわれあるいは悪化し、本剤による治療効果が低下することがあるので、甲状腺機能を定期的に検査し、このような場合には適当な治療を行うことが望ましい。
注 3）定期的に尿糖等の検査を実施することが望ましい。
注 4）発現した場合には投与を中止するか、減量すること。

なお、サイゼン注用 1.33mg の再審査期間（平成 4 年 5 月～平成 10 年 9 月）に得られた使用成績調査表に基づく副作用発現状況は、安全性評価対象例 326 例において、副作用発現症例計 7 例 8 件、副作用発現症例率 2.1%であった。その内訳は、腹痛、白血球数上昇、抗 hGH 抗体価上昇、甲状腺機能低下、Al-P 上昇がそれぞれ 1 例 1 件（0.3%）、血清 P 値上昇 3 例 3 件（0.9%）であった。腹痛、Al-P 上昇、血清 P 値上昇が中等度であったほかはいずれも軽度であり、特に問題となる事象はみられなかった。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

サイゼン皮下注用 8mg

外国で添付の*m*-クレゾール含有溶解液により、過敏症があらわれたとの報告がある。
「15. その他の注意」の項参照

9. 高齢者への投与

該当資料なし

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない]

11. 小児等への投与

該当資料なし

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

過量投与により最初は血糖低下が、次いで血糖上昇が認められることがある。長期の過量投与により末端肥大症の症状が認められることがある。

14. 適用上の注意

サイゼン注用 1.33mg

1）**調製方法**

(1) 用時、添付の溶解液 1mL を加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること。（激しく振とうしないこと。）

(2) 溶解後はできるだけ速やかに使用すること。（溶解後凍結した場合は使用しないこと。）

(3) 添付の溶解液アンプルは、イージーカットアンプルであるが、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

2）**筋肉内注射時**

筋肉内注射する場合には、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。

(1) 同一部位への反復注射は行わないこと。

(2) 神経走行部位を避けること。

(3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

(4) 注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

3）**皮下注射時**

皮下注射する場合には、注射部位を上腕、大腿、腹部、臀部等広範に求め、順序よく移動し、同一部位に短期間内に繰返し注射しないこと。

サイゼン皮下注用 8mg

1）**調製方法**

本剤を使用する際は、必ず専用の溶剤移注針を用いて溶解し、専用の成長ホルモン注入器を用いて注射すること。また、必ずこれらの取扱説明書を読むこと。

(1) 添付の溶解液を専用の溶剤移注針を用い、バイアル内に注入して、静かに円を描くようにバイアルを回転させ溶解し（激しく振とうしないこと）、再び溶解液のカートリッジに移すこと。

(2) 溶解後の液は、専用の成長ホルモン注入器に装着したまま速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避け 2～8℃で遮光保存すること。

(3) 溶解後の液は、21 日以内に使用すること（溶解後凍結した場合又は溶解後の液に濁りがある場合は使用しないこと）。

2）**投与方法**

本剤は皮下投与のみに使用し、注射部位を上腕、大腿、腹部、臀部等広範に求め、順序よく移動し、同一部位に短期間内に繰返し注射しないこと。

3）**その他**

(1) 他の注入器を用いて使用したり、空になったカートリッジの再使用あるいは他剤の投与には使用しないこと。

(2) 1 本のカートリッジを複数の患者に使用しないこと。

サイゼン皮下注射液 12mg

1）**調製方法**

本剤を使用する際は、必ず専用の成長ホルモン注入器を用いて注射すること。
また、必ずその注入器の取扱説明書を読むこと。
使用後は、専用の成長ホルモン注入器に装着したまま速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避け 2～8℃で遮光保存し、28 日以内に使用すること（凍結した場合又は液に濁りがある場合は使用しないこと）

2）**投与方法**

本剤は皮下投与のみに使用し、注射部位を上腕、大腿、腹部、臀部等広範に求め、順序よく移動し、同一部位に短期間内に繰返し注射しないこと。

3）**その他**

(1) 他の注入器を用いて使用したり、空になったカートリッジの再使用あるいは他剤の投与には使用しないこと。
(2) 1 本のカートリッジを複数の患者に使用しないこと。

15. その他の注意

サイゼン注用 1.33mg

1）ヒト成長ホルモンと白血病の因果関係は明らかではないが、ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に白血病があらわれたとの報告があるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
2）ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に脳腫瘍が再発したとの報告がある。
3）小児がんの既往を有する患者にヒト成長ホルモンを投与した場合、二次性腫瘍の発現リスクが上昇するとの報告がある。[11) 12)]
4）連続投与した場合、ヒト成長ホルモンに対する抗体が生じることがある。抗体の産生により効果の減弱がみられる場合には、投与を中止し、適宜他の治療法を考慮すること。
5）動物実験で妊娠前、妊娠初期投与試験において、高投与量群で交尾率及び妊娠率の低下が報告されている。

サイゼン皮下注用 8mg

1）ヒト成長ホルモンと白血病の因果関係は明らかではないが、ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に白血病があらわれたとの報告があるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
2）ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に脳腫瘍が再発したとの報告がある。
3）小児がんの既往を有する患者にヒト成長ホルモンを投与した場合、二次性腫瘍の発現リスクが上昇するとの報告がある。[11) 12)]
4）連続投与した場合、ヒト成長ホルモンに対する抗体が生じることがある。抗体の産生により効果の減弱がみられる場合には、投与を中止し、適宜他の治療法を考慮すること。
5）外国で*m*-クレゾール含有溶解液により、過敏症があらわれたとの報告がある。
6）動物実験で妊娠前、妊娠初期投与試験において、高投与量群で交尾率及び妊娠率の低下が報告されている。

サイゼン皮下注射液 12mg

1）ヒト成長ホルモンと白血病の因果関係は明らかではないが、ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に白血病があらわれたとの報告があるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
2）ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に脳腫瘍が再発したとの報告がある。
3）小児がんの既往を有する患者にヒト成長ホルモンを投与した場合、二次性腫瘍の発現リスクが上昇するとの報告がある。[11) 12)]
4）連続投与した場合、ヒト成長ホルモンに対する抗体が生じることがある。抗体の産生により効果の減弱がみられる場合には、投与を中止し、適宜他の治療法を考慮すること。
5）動物実験で妊娠前、妊娠初期投与試験において、高投与量群で交尾率及び妊娠率の低下が報告されている。

16. その他

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ又はイヌを用いた *in vivo* 試験又は *in vitro* 試験において、中枢神経系、自律神経系及び末梢神経系、呼吸・循環器系、その他尿量、腎機能等について検討した結果、本剤に起因する作用は認められなかった。[13)]

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験[14) ~17)]

マウス、ラット及びカニクイザルを用いて単回投与毒性試験を実施した。マウス、ラットのいずれの投与経路においても死亡例はみられず、一般状態、体重及び病理学的検査に特記すべき変化はみられなかった。

カニクイザルにおいても死亡例はなく、一般状態、体重推移、摂餌量及び剖検においても異常はみられなかった。病理組織学的検査においては 1 例に肝細胞空胞変性及び腎尿細管上皮の硝子滴沈着がみられた。

	ICR 系マウス	SD 系ラット	カニクイザル
	♂♀	♂♀	♂♀
経口	＞40	＞40	－
皮下	＞40	＞40	＞20
静脈	＞40	＞40	－

(LD_{50}、IU/kg)

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性[18) 19)]

投与期間	動物	投与経路	投与量（国際単位/kg/日）	試験結果
13 週間	SD 系ラット（♂♀）	皮下	0.2 1 10	10 国際単位/kg/日群の雌に成長ホルモンの作用による体重及び摂餌量の増加が認められた。
13 週間	カニクイザル（♂♀）	皮下	0.2 1 5	5 国際単位/kg/日群の雄に軽度な GOT、GPT、γ-GPT、及び LAP の上昇傾向、雌ではγ-GPT の上昇傾向がみられた。

2) 慢性毒性[20) 21)]

投与期間	動物	投与経路	投与量（国際単位/kg/日）	試験結果
52 週間	SD 系ラット（♂♀）	皮下	0.2 0.6 1.8	血液・生化学値の軽微な変化が認められたが、いずれも正常範囲以内であり、その他に病理組織学的な変化もみられなかった。
52 週間	カニクイザル（♂♀）	皮下	0.2 0.6 1.8	すべての検査項目において変化はみられなかった。

(3) 生殖発生毒性試験

1. 受胎能及び一般生殖能試験

雌雄 SD 系ラットを用いて、雄には交配前 60 日間及び交配期間中、雌の帝王切開群には交配前 14 日から妊娠 7 日、自然分娩群には交配前 14 日から妊娠期間及び分娩後 21 日まで r-hGH の 0.1、1 及び 10 国際単位/kg/日を皮下投与した。親動物（F0）に体重、摂餌・摂水量の増加がみられたが、生殖能に影響は認められなかった。また、胎児（F1）及び出生児（F2）にも体重増加が認められたが、その他の胎児（F1）に対する発生・発育、出生児（F1）の発育・分化、行動機能及び出生児（F2）に影響は認められなかった。F0、F1 の体重増加は被験物質の成長促進作用に起因すると考え、無毒性量は F0、F1、F2 とも 10 国際単位/kg/日と判断した。

2. 器官形成期投与試験

(1) 雌性 SD 系ラットを用いて、妊娠 6 日から 17 日まで r-hGH の 0.1、1 及び 10 国際単位/kg/日を皮下投与した。

10 国際単位/kg/日の母動物（F0）に体重の増加がみられたが、生殖能に影響は認められなかった。また、胎児（F1）に対する発生・発育、出生児（F1）の発育・分化、行動機能及び胎児（F2）に影響は認められなかった。体重増加は被験物質の成長促進作用に起因すると考え、無毒性量は F0、F1、F2 とも 10 国際単位/kg/日と判断した。

(2) 雌性 NZW 系ウサギを用いて、妊娠 6 日から 18 日まで r-hGH の 0.1、1 及び 10 国際単位/kg/日を皮下投与した。母動物の生殖能及び胎児の発生・発育における影響は認められなかったことから、無毒性量は 10 国際単位/kg/日と判断した。

3. 周産期・授乳期投与試験

雌性 SD 系ラットを用いて、妊娠 15 日から分娩後 21 日まで r-hGH の 0.1、1 及び 10 国際単位/kg/日を皮下投与した。10 国際単位/kg/日の母動物（F0）及び出生児（F1）に軽度の体重増加が認められたが、生殖能に影響は認められなかった。また、出生児（F1）の発育・分化、行動機能及び胎児（F2）に対する影響は認められなかった。体重増加は被験物質の成長促進作用に起因すると考え、無毒性量は F0、F1、F2 とも 10 国際単位/kg/日と判断した。

(4) その他の特殊毒性 [14)]

1. 抗原性

モルモット及びウサギを用いて抗原性を検討したところ、モルモット（ASA、PCA 反応）及びウサギ（PHA 反応）に対し抗原性が認められた。また、強制劣化品についても抗原性が認められた。これは実験動物にとって異種タンパクであるヒト成長ホルモンに対する抗体形成による抗原抗体反応と考えられる。

2. 変異原性

ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験、酵母を用いた遺伝子変換試験、培養ヒト HeLa 細胞を用いた不定期 DNA 合成試験､培養ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験において、変異原性は認められなかった。

3. 局所刺激性

ウサギの眼粘膜、皮膚並びにラット、ウサギの皮下及び筋肉に対する刺激性試験を行った結果、いずれの試験においても、r-hGH 製剤の局所障害性は認められなかった。

※1 国際単位は 0.33mg に相当する。

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

生物由来製品、処方箋医薬品

2. 有効期間又は使用期限

使用期限

サイゼン注用 1.33mg　　：2 年（外箱等に表示）
サイゼン皮下注用 8mg　　：3 年（外箱等に表示）
サイゼン皮下注射液 12mg ：18 ヵ月（最終有効年月を外箱等に表示）

3. 貯法・保存条件

サイゼン注用 1.33mg　　：2～8℃、遮光保存
サイゼン皮下注用 8mg　　：室温、遮光保存
サイゼン皮下注射液 12mg ：2～8℃、遮光保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

該当資料なし

5. 承認条件等

該当なし

6. 包装

サイゼン注用 1.33mg　　：1 バイアル（溶解液：日局生理食塩液 1mL 添付）
サイゼン皮下注用 8mg　　：1 バイアル（専用溶解用液：カートリッジ入り 0.3w/v%
m-クレゾール含有注射用水 1.51mL 添付）
サイゼン皮下注射液 12mg ：1 カートリッジ

7. 容器の材質

サイゼン注用 1.33mg 及びサイゼン皮下注用 8mg 製剤の容器の材質

バイアル：無色のガラス

ゴ ム 栓：ブロモブチルゴム

キャップ：ポリプロピレン、金属

サイゼン注用 1.33mg 添付溶解液の容器の材質

無色のガラスアンプル

サイゼン皮下注用 8mg 添付専用溶解用液の容器の材質

シリンダ：無色のガラス

キャップ：金属

ディスク及びプランジャ：ブロモブチルゴム

サイゼン皮下注注射液 12mg 製剤の容器の材質

シリンダ：無色のガラス

キャップ：金属

ディスク及びプランジャ：ブロモブチルゴム

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬

ジェノトロピン、ノルディトロピン、グロウジェクト、ヒューマトロープ、
ソマトロピン BS

9. 国際誕生年月日

1987 年 3 月 8 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	承認年月日	承認番号
サイゼン注用 1.33mg	2013 年 1 月 9 日	22500AMX00002000
サイゼン皮下注用 8mg	2013 年 1 月 9 日	22500AMX00001000
サイゼン皮下注射液 12mg	2012 年 8 月 1 日	22400AMX00784000

旧販売名

	承認年月日	承認番号
サイゼン注 1.33mg	2000 年 3 月 15 日	21200AMY00092000
サイゼン 8mg 皮下注	2001 年 3 月 15 日	21300AMY00110000

11. 薬価基準収載年月日

サイゼン注用 1.33mg　　：2013 年 6 月 21 日
サイゼン皮下注用 8mg　　：2013 年 6 月 21 日
サイゼン皮下注射液 12mg　：2013 年 6 月 21 日
旧販売名
サイゼン注 1.33mg　　：2000 年 7 月 7 日
サイゼン 8mg 皮下注　　：2001 年 7 月 6 日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当なし

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

2002 年 9 月 25 日、薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果が通知された。

14. 再審査期間

1992 年 5 月 30 日～1998 年 9 月 19 日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）に基づき、投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。

16. 各種コード

	HOT番号 （13桁）	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
サイゼン注用 1.33mg	1128253020101	2412402D8082	621282501
サイゼン皮下注用 8mg	1141313020101	2412402L3069	621413101
サイゼン皮下注射液 12mg	1224405020101	2412402A5028	622244001

17. 保険給付上の注意

「Ⅴ．治療に関する項目」を参照すること。

ＸＩ．文献

1. 引用文献

1）メルクセローノ株式会社　社内資料
2）高野　加寿恵　ほか：薬理と治療 17（5）：2335（1989）
3）島田　英世　ほか：薬理と治療 17（12）5737（1989）
4）川俣　一也　ほか：薬理と治療 18（2）：399（1990）
5）高野　加寿恵：薬理と治療 17（10）：4977（1989）
6）磯貝　光孝　ほか：薬理と治療 17（12）：5733（1989）
7）宍戸　亮　ほか：薬理と治療 17（12）：5803（1989）
8）宍戸　亮　ほか：薬理と治療 17（12）：5819（1989）
9）メルクセローノ株式会社　社内資料：生物学的同等性試験（1）
10）メルクセローノ株式会社　社内資料：生物学的同等性試験（2）
11）Sklar CA　ほか：J Clin Endocrinol Metab 87（7）：3136（2002）
12）Ergun-Longmire B　ほか：J Clin Endocrinol Metab 91（9）：3494（2006）
13）柏谷　豊　ほか：薬理と治療 17（12）：5745（1989）
14）メルクセローノ株式会社　社内資料
15）大西　瑞男　ほか：薬理と治療 17（12）：5689（1989）
16）Maraschin R　ほか：薬理と治療 18（3）：1087（1990）
17）永田　良一　ほか：薬理と治療 17（12）：5693（1989）
18）永田　良一　ほか：薬理と治療 17（12）：5703（1989）
19）Maraschin R　ほか：薬理と治療 18（3）：1093（1990）
20）Maraschin R　ほか：薬理と治療 18（3）：1131（1990）
21）Maraschin R　ほか：薬理と治療 18（3）：1169（1990）

2. その他の参考文献

特になし

ＸⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2009 年 12 月現在、世界 78 ヵ国で承認されている。

＜主な外国での発売状況（販売名、効能又は効果）＞

国名	販売名	効能又は効果
スイス	Saizen	GHD、TS、CRF、AGHD、SGA
アメリカ	Saizen	GHD、AGHD
オーストラリア	Saizen	GHD、TS、AGHD
イギリス	Saizen	GHD、TS、CRF、AGHD、SGA
フランス	Saizen	GHD、TS、CRF、AGHD、SGA
ドイツ	Saizen	GHD、TS、CRF、AGHD、SGA

GHD：成長ホルモン分泌不全性低身長症

TS：ターナー症候群

CRF：慢性腎不全性低身長症

AGHD：成人成長ホルモン分泌不全症

SGA：SGA（small-for-gestational age）性低身長症

＜参考：英国、米国で承認されている販売名、効能又は効果、用法及び用量＞

国名	販売名	効能又は効果	用法及び用量（要約）
英国	Saizen 1.33mg※ Saizen 3.33mg※ Saizen 8mgclick.easy （※は筋注も可）	①成長ホルモン分泌不全性低身長症 ②ターナー症候群 ③慢性腎不全性低身長症 ④成人成長ホルモン分泌不全症 ⑤SGA 性低身長症	①0.025-0.035mg/kg/日又は0.7-1.0mg/m²/日を皮下注もしくは筋注※により投与 ②0.045-0.050mg/kg/日又は1.4mg/m²/日を皮下注により投与 ③0.045-0.050mg/kg/日又は1.4mg/m²/日を皮下注により投与 ④0.15-1.0mg/kg/日を皮下注により投与 ⑤0.035-mg/kg/日（1mg/m²/日）を皮下注により投与
米国	Saizen 4mgclick.easy※※ Saizen 5mg Saizen 6mg Saizen 8.8mg Saizen 8.8mgclick.easy※※ （※※は①のみ）	①成長ホルモン分泌不全性低身長症 ②成人成長ホルモン分泌不全症	①0.18mg/kg/週を皮下注もしくは筋注により投与 ②0.05-0.01mg/kg/日を皮下注

英国：2010 年 4 月 10 日更新 Summary of Product Characteristics より

米国：2007 年 10 月 31 日更新添付文書より

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

サイゼン注用 1.33mg

効能又は効果	用法及び用量
骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症	通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.175mg を 2～4 回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは 6～7 回に分けて皮下に注射する。

サイゼン皮下注用 8mg

効能又は効果	用法及び用量
骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症	通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.175mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。

サイゼン皮下注射液 12mg

効能又は効果	用法及び用量
骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症	通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.175mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。

2. 海外における臨床支援情報

特になし

ⅩⅢ. 備考

その他の関連資料

特になし

2015年4月改訂